

(Distributer BECKMAN COULTER, samo za profesionalnu primjenu na AU platformama društva BECKMAN COULTER (AU400, AU480, AU680, AU5800, **DxC 500** i DxC 700 AU))



Axis-Shield Diagnostics Ltd.
The Technology Park
Dundee DD2 1XA
Ujedinjena Kraljevina
Tel: +44 (0) 1382 422000
Faks: +44 (0) 1382 422088



HRVATSKI:

NAMJENA

Liquid Stable (LS) 2-Part Homocysteine Reagent namijenjen je za *in vitro* kvantitativno određivanje ukupnog homocisteina u humanom serumu i plazmi. Proizvod može pomoći u postavljanju dijagnoze i liječenju pacijenata za koje se sumnja da imaju hiperhomocisteinemiju i homocistinuriju. Samo za profesionalnu uporabu.

UPOZORENJE: Uzorci pacijenta koji su na terapiji lijekovima koji uključuju S-adenozil metionin mogu pokazati netočno povišene razine homocisteina. Pacijenti koji uzimaju metotreksat, karbamazepin, fenitoin, dušikov oksid, antikoagulative ili 6-azauridin triacetat mogu imati povišene razine homocisteina zbog djelovanja tih tvari na metaboličke putove. Pogledajte poglavlje OGRANIČENJA ZA UPORABU u uputama u pakiranju priloženima uz ovaj test.

SAŽETAK I OBJAŠNJENJE TESTA

Homocistein (HCY) je aminokiselina koja sadrži tiol, a nastaje unutarstaničnom demetilacijom metionina. Homocistein se transportira u plazmu u kojoj, pretežno u oksidiranom stanju, cirkulira vezan za proteine plazme u obliku miješanog disulfida proteinskog homocisteina s albuminom (protein-SS-HCY).¹⁻⁵ Prisutne su manje količine reduciranog homocisteina i disulfidnog homocisteina (HCY-SS-HCY). Ukupni homocistein (tHCY) predstavlja zbroj svih vrsta homocisteina pronađenih u serumu ili plazmi (slobodnih i vezanih za proteine). Homocistein se metabolizira u cistein ili metionin. Pri transsulfuraciji vitamina B6 homocistein se nepovratno razlaže u cistein. Najveći dio homocisteina remetilacijom se pretvara u metionin, uglavnom s pomoću folata i enzima metionin-sintaze ovisnog o kobalaminu. Homocistein se nakuplja i izlučuje u krv kada dođe do ometanja ovih reakcija.^{3,5} Vrlo povišene koncentracije ukupnog homocisteina pronađene su u ispitanika s homocistinurijom, rijetkim genetskim poremećajem enzima koji su uključeni u metabolizam homocisteina. U pacijenata s homocistinurijom javljaju se mentalna retardacija, rana arterioskleroza te tromboembolije arterija i vena.^{2,6} Također su uočeni i drugi manje ozbiljni genetski defekti koji dovode do umjereno povišenih razina ukupnog homocisteina.⁷⁻⁹

Odnos između povišenih razina homocisteina i kardiovaskularne bolesti bio je predmet ispitivanja epidemioloških istraživanja. Meta-analizom 27 tih ispitivanja, uključujući više od 4000 pacijenata, procijenjeno je da je povećanje ukupnog homocisteina od 5 $\mu\text{mol/l}$ povezano s omjerom izgleda za koronarnu arterijsku bolest (CAD) od 1,6 (95 %-tni interval pouzdanosti [CI], od 1,4 do 1,7) za muškarce i 1,8 (95 %-tni CI od 1,3 do 1,9) za žene, a omjer izgleda za cerebrovaskularnu bolest bio je 1,5 (95 %-tni CI od 1,3 do 1,9). Rizik povezan s povećanjem od 5 $\mu\text{mol/l}$ ukupnog homocisteina bio je istovjetan riziku od povećanja kolesterola za 0,5 mmol/l (20 mg/dl). Također, ustanovljena je visoka korelacija s bolestima perifernih arterija.¹⁰

Hiperhomocisteinemija, povišena razina homocisteina, može se dovesti u vezu s povišenim rizikom obolijevanja od kardiovaskularne bolesti. Objavljeno je više izvješća o prospektivnim istraživanjima koja se bave povezanošću hiperhomocisteinemije i rizika od kardiovaskularne bolesti u prvotno zdravih ispitanika oba spola. Zaključci su utemeljeni na kardiovaskularnom događaju poput akutnog infarkta miokarda, moždanog udara, cerebrovaskularne bolesti ili smrti. Jedanaest ugnježenih istraživanja slučajeva i kontrola koje je analizirao Cattaneo¹¹ dalo je dvosmislene rezultate jer je pet istraživanja ustanovilo povezanost rizika, a šest nije. U skorije vrijeme provedeno je prospektivno istraživanje u kojem su određivane razine homocisteina u žena u postmenopauzi koje su sudjelovale u istraživanju o zdravlju žena. Utvrđena je razina homocisteina u uzorcima prikupljenima od 122 žene u kojih su naknadno nastupili kardiovaskularni događaji i uspoređena je s kontrolnom grupom od 244 žene odgovarajuće dobi i pušačkog statusa. Žene iz kontrolne grupe nisu oboljele tijekom naredne tri godine. Rezultati su pokazali da su žene u postmenopauzi koje su pogođene kardiovaskularnim događajima imale značajno više početne razine homocisteina. One s razinama u najvišoj četvrtini imale su dvostruko veći rizik za bilo koji kardiovaskularni događaj. Pokazalo se da su povišene razine homocisteina na početku istraživanja predstavljale neovisni faktor rizika.¹² Također, u kohorti Framingham studije srca utvrđene su razine homocisteina u 1933 ispitanika starije dobi ženskog i muškog spola i pokazano je kako su povišene razine homocisteina neovisno povezane s povišenim stopama smrtnosti uopće i smrtnosti od kardiovaskularne bolesti.¹³

Pacijenti s kroničnom bolešću bubrega imaju povišen rizik obolijevanja i umiranja od arteriosklerotske kardiovaskularne bolesti. U njihovoj krvi često se pronalazi povišena koncentracija homocisteina. Iako tim pacijentima često nedostaju određeni vitamini uključeni u metabolizam homocisteina, povišene razine homocisteina poglavito su prouzročene time što njihovi bubrezi nedostavno odstranjuju homocistein iz krvi.^{14,15}

Lijekovi poput metotreksata, karbamazepina, fenitoina, dušikova oksida i 6-azauridin triacetata interferiraju s metabolizmom homocisteina i mogu povišiti njegovu razinu.¹⁶

NAČELO TESTA

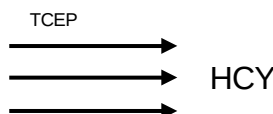
Vezani ili dimerizirani homocistein (oksidirani oblik) reducira se do slobodnog oblika koji potom reagira sa serinom koji je kataliziran cistationin beta-sintazom (CBS) i tvori cistationin. Cistationin beta-lijaza (CBL) potom razlaže cistationin na homocistein, piruvat i amonijak. Piruvat se potom s pomoću laktat dehidrogenaze (LDH) pretvara u laktat s nikotinamid adenin dinukleotidom (NADH) kao koenzim. Stopa konverzije NADH u NAD⁺ direktno je proporcionalna koncentraciji homocisteina (D A340 nm).

Redukcija: dimerizirani homocistein, miješani disulfid i oblici u kojima je homocistein vezan za proteine u uzorku se reduciraju na slobodni homocistein primjenom tris (2-karboksietil) fosfina (TCEP).

HCY-SS-HCY (dimerizirani homocistein)

R1-SS-HCY (R1 = ostatci tiola)

Protein-SS-HCY

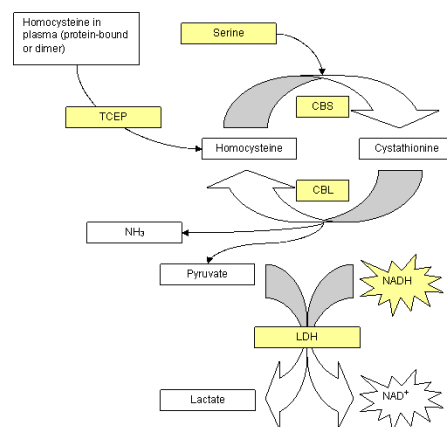


Enzimska pretvorba: slobodni homocistein tvori cistationin s pomoću cistationin beta-sintaze i preostalog

serina. Cistationin se potom razlaže na homocistein, piruvat i amonijak.

Piruvat s pomoću laktat dehidrogenaze prelazi u laktazu s NADH kao koenzim.

Stopa pretvorbe NADH u NAD⁺ (Δ A340 nm) izravno je proporcionalna koncentraciji homocisteina.



DODATNE INFORMACIJE

Budući da društvo Beckman Coulter ne proizvodi reagense niti provodi kontrolu kvalitete ili bilo kakve testove pojedinačnih serija, ne može se smatrati odgovornom za kvalitetu dobivenih podataka ovisnih o učinkovitosti reagenasa, eventualne varijacije serija reagenasa ili izmjenu protokola od strane proizvođača.

TEHNIČKA PODRŠKA

- Za tehničku podršku obratite se lokalnom predstavniku društva Beckman Coulter.
- U slučaju oštećenja pri isporuci – obavijestite nadležni centar za kliničku podršku društva Beckman Coulter ako ovaj proizvod primite oštećen.
- Za upute za uporabu (uključujući prijevode i parametre za izbjegavanje unakrsne kontaminacije) posjetite www.homocysteine.org.uk/BCI

INFORMACIJE ZA NARUČIVANJE I KOMPONENTE KOMPLETA

Za ponovno naručivanje materijala od lokalnog predstavnika društva Beckman Coulter upotrebljavajte sljedeće kodove:

Kod proizvoda	Opis	Sastav	Opasnost
B08176	REAG 1 – 1 x 30 ml Bezbojna tekućina bez mirisa	NADH (0,47 mM), LDH (38 KU/l), Serin (0,76 mM), Trizma Base 1 – 10 %, Trizma hidroklorid 1 – 10 %, Natrijev azid <1 %. Reduktor (TCEP: 2,9 mM) Spremno za uporabu	  
	REAG 2 – 1 x 5 ml Svijetlo žuta tekućina bez mirisa	Ciklični enzimi CBS (0,748 KU/l) i CBL (16,4 KU/l) Natrijev azid <1 %. Spremno za uporabu	
	CAL 0 µM – 1 x 3,0 ml, (plavi čep), bezbojna tekućina bez mirisa	Vodena slijepa proba homocisteina (0 µmol/l). Spremno za uporabu	
	CAL 28 µM - 1 x 3,0 ml, (crveni čep), bezbojna tekućina bez mirisa	Vodeni homocistein, otopina (28 µmol/l). Spremno za uporabu	

Kalibratori su pripremljeni gravimetrijski uz dokazivanje mjerne sljedivosti sukladno s NIST SRM 1955, potvrđeno referentnom metodom mjerenja (HPLC). Odgovarajuće vrijednosti ispisane su na naljepnici (0 µmol/l i 28 µmol/l).

Komplet Homocysteine Control Kit (**kod proizvoda - B08177**) koji sadrži niske, srednje i visoke kontrole može se naručiti i od društva Beckman Coulter za primjenu s reagensom Liquid Stable (LS) 2-part Homocysteine Reagent.

SKLADIŠTENJE I TRANSPORT REAGENASA



1. Komponente kompleta treba skladištiti na temperaturama od 2 do 8 °C i rabiti samo do isteka datuma valjanosti na naljepnici. Ne smiju se rabiti reagensi kojima je prošao datum valjanosti.
2. Obavijestite nadležni centar za tehničku podršku društva Beckman Coulter ako se ovaj proizvod primi oštećen.
3. Reagensi se mogu primjenjivati više puta do isteka datuma valjanosti navedenog na naljepnici. Reagensi se između dvije primjene **moraju** skladištiti na temperaturama od 2 do 8 °C.
4. Ne smiju se miješati reagensi iz kompleta s različitim serijskim brojevima.
5. REAGENCI SE NE SMIJU ZAMRZAVATI.
6. Ne izlažite reagense svjetlosti.
7. Izbjegavajte kontaminaciju reagenasa. Pri svakom rukovanju reagensom ili uzorkom uzmite novi vrh pipete za jednokratnu uporabu.
8. Čuvanje u instrumentu. Reagensi se mogu čuvati 30 dana u instrumentu na svim platformama AU (AU400, AU480, AU680, AU5800, Dx 500 AU i Dx 700 AU).
9. Reagensi ne smiju sadržavati krute čestice. Zamućene reagense bacite.

POSTUPAK TESTA

1. Programirajte instrument s pomoću odgovarajućih protokola instrumenta.
2. Stavite reagense i uzorke na instrument prema uputama.
3. Pokrenite test.

UPOZORENJA I MJERE OPREZA

Samo za in vitro dijagnostičku primjenu.

1. Strogo se pridržavajte uputa iz ovog priručnika, osobito onih o rukovanju i uvjetima skladištenja.
2. Reagens 1 i reagens 2 sadrže natrijev azid koji u reakciji s olovnim ili bakrenim cijevima može tvoriti visoko eksplozivne metalne azide. Pri izlivanju isperite velikom količinom vode kako bi se spriječila tvorba metalnih azida.
3. Listovi s podacima o sigurnosti materijala za sve opasne komponente sadržane u ovom kompletu dostupni su, na zahtjev, od proizvođača proizvoda Axis-Shield Diagnostics Ltd.

Oprez: za proizvod primjenjiv u SAD-u savezni zakon ograničava prodaju ovog proizvoda od strane liječnika ili po nalogu liječnika.

Identifikator proizvoda: FHRW110	Trgovački naziv	REAG 1
	Opasna tvar	NATRIJEV AZID (EINECS: 247-852-1, CAS: 26628-22-8) ETANOL (CAS: 64-17-5)
Klasifikacija	Zapalj. tek. 3 H226 Zapaljiva tekućina i para	
Piktogram opasnosti		
Oznaka opasnosti	UPOZORENJE	
Oznaka upozorenja	EUH032: U dodiru s kiselinama oslobađa vrlo otrovan plin. H226 Zapaljiva tekućina i para	
Oznake obavijesti		
Prevenција	P210 Držati dalje od vrućine, vrućih površina, iskri, otvorenog plamena i drugih izvora paljenja. Zabranjeno pušenje. P233 Čuvati spremnik čvrsto zatvorenim. P240 Uzemljiti i učvrstiti spremnik i opremu za prihvāt. P241 Rabiti [električnu/ventilacijsku/rasvjetnu] opremu koja neće izazvati eksploziju. P242 Rabiti neiskreće alate. P243 Poduzeti mjere za sprečavanje statičkog elektriciteta. P273 Izbjegavati ispuštanje u okoliš. P280 Nositi zaštitne rukavice / zaštitnu odjeću / zaštitu za oči. P403+P235 Čuvati na dobro prozračenom mjestu. Čuvati na hladnome.	
Odgovor	P303+P361+P353 U SLUČAJU DODIRA S KOŽOM (ili kosom): Odmah skinuti svu zagađenu odjeću. Isprati kožu vodom [ili tuširanjem]. P370+P378 U slučaju požara: za gašenje rabiti CO2, prah ili vodeni sprej.	
Odlaganje	P501 Ovaj materijal i njegov spremnik moraju se odložiti na siguran način.	

Identifikator proizvoda: FHRW130	Trgovački naziv	REAG 2
	Opasna tvar	NATRIJEV AZID (EINECS: 247-852-1, CAS: 26628-22-8)
Klasifikacija	Nije klasificirano	
Piktogram opasnosti	Nema	
Oznaka opasnosti	Nema	
Oznaka upozorenja	EUH032: U dodiru sa kiselinama oslobađa vrlo otrovan plin.	
Oznake obavijesti		
Prevenција	Nema	
Odgovor	Nema	
Odlaganje	Nema	

PRIKUPLJANJE I RUKOVANJE UZORCIMA

1. Za mjerenje razine homocisteina može se uzeti serum (prikupljen u epruvete za serum ili epruvete za razdvajanje seruma) i plazma (prikupljena u epruvete kalij-EDTA ili litij-heparin).
Imajte na umu da se ne preporučuje utvrđivanje rezultata za istog pacijenta naizmjenično iz seruma, heparinizirane plazme i EDTA plazme.²⁶ Osim toga, zabilježene su matrice razlike između epruvete za serum i epruvete za razdvajanje seruma i epruvete za plazmu.¹⁸
Radi smanjivanja rasta koncentracije homocisteina prouzročenog sintezom crvenih krvnih stanica na najmanju moguću mjeru, uzorci se trebaju obrađivati na sljedeći način:
 - Nakon uzimanja sve uzorke (serum i plazmu) držite na ledu do obrade. Serum će se sporije zgrušavati i smanjit će se njegov volumen.¹⁶
 - Svi uzorci mogu se držati na ledu do 6 sati prije razdvajanja centrifugiranjem.¹⁶
 - Centrifugiranjem razdvojite crvene krvne stanice od seruma i plazme te ih prebacite u čašicu za uzorak ili neki drugi čisti spremnik.**Napomena:** u uzorcima koji se ne stave na led neposredno nakon uzimanja, koncentracija homocisteina može narasti za 10 – 20 %.¹⁷
2. Ako će se test provoditi unutar 2 tjedna nakon uzimanja uzorka, uzorak čuvajte na temperaturi od 2 do 8 °C. Ako se test odlaže na dulje od 2 tjedna, uzorak čuvajte zamrznut na temperaturi od -20 °C ili nižoj. Pokazalo se da su na temperaturi od -20 °C uzorci stabilni 8 mjeseci.^{16,18}
3. Rukovatelj je odgovoran da se pobrine za uporabu prave vrste uzorka u testu Liquid Stable (LS) 2-Part Homocysteine Reagent Assay.
4. Provjerite ima li mjehurića u svakom od uzoraka (uključujući kalibratore i kontrole). Uklonite mjehuriće prije analize.
5. Za ovaj test ne treba upotrebljavati uzorke koji sadrže partikulatne tvari (fibrin, crvene krvne stanice ili druge tvari) ili vidno lipemične uzorke. Rezultati dobiveni iz takvih uzoraka mogu biti netočni.
6. Nakon otapanja uzorke **temeljito** izmiješajte u vorteks mikseru s malom brzinom vrtnje ili pažljivim preokretanjem kako bi se osigurali konzistentni rezultati. Izbjegavajte ponovno zamrzavanje ili otapanje. Uzorke koji sadrže partikulatne tvari, eritrocite i zamućene uzorke prije analize centrifugirajte.

REZULTATI

Rezultati su prikazani u $\mu\text{mol/l}$. Uzorke $>44 \mu\text{mol/l}$ prema potrebi razrijedite u omjeru 1 dio uzorka prema 2 dijela kalibratora 0 $\mu\text{mol/l}$ ili 1 dio uzorka prema 9 dijelova kalibratora 0 $\mu\text{mol/l}$. Rezultati se moraju pomnožiti odgovarajućim faktorom razrjeđivanja.

OČEKIVANE VRIJEDNOSTI

Referentni raspon: svaki laboratorij mora odrediti referentni raspon radi potvrde karakteristika ispitivane populacije. Sljedeći podaci mogu se primjenjivati kao referentni dok laboratorij ne provede analize dostatnog broja uzoraka za određivanje vlastitog referentnog raspona. Koncentracija homocisteina u plazmi ili serumu zdravih osoba mijenja se ovisno o dobi, spolu, zemljopisnom području i genetskim čimbenicima. Uobičajene vrijednosti referentnog raspona za odrasle muškarce i žene u stručnoj literaturi iznose između 5 i 15 $\mu\text{mol/l}$, pri čemu su vrijednosti za muškarce više od vrijednosti za žene, a vrijednosti za žene u postmenopauzi više nego kod žena koje još nisu ušle u menopauzu.^{16,19,20} Vrijednosti homocisteina obično će se povećavati sa starošću, dajući referentni raspon među starijom populacijom (>60 godina) od 5 – 20 $\mu\text{mol/l}$.²¹ U zemljama s programima obogaćivanja namirnica folnom kiselinom mogu se primijetiti smanjene razine homocisteina.^{22,23}

Mjerni raspon: mjerni raspon za Liquid Stable (LS) 2-Part Homocysteine Reagent Assay iznosi 2 – 44 $\mu\text{mol/l}$.

OGRANIČENJA UPORABE

1. In vitro dijagnostička uporaba. Samo za profesionalnu uporabu.
2. Linearni raspon testa Liquid Stable (LS) 2-Part Homocysteine Reagent Assay kada se pravilno provodi iznosi 2 – 44 $\mu\text{mol/l}$ za AU platforme. Uzorke $>44 \mu\text{mol/l}$ prema potrebi razrijedite u omjeru 1 dio uzorka prema 2 dijela kalibratora 0 $\mu\text{mol/l}$ ili 1 dio uzorka prema 9 dijelova kalibratora 0 $\mu\text{mol/l}$.
3. Reagensi trebaju biti bistri. Zamućene reagentse bacite.
4. Iako se zajedno s homocisteinom mjeri i cistationin, razina cistationina je parametar (0,065 do 0,3 $\mu\text{mol/l}$) koji se može zanemariti za opću populaciju. U iznimno rijetkim slučajevima, poput završnog stadija oboljenja bubrega i pacijenata s teškim metaboličkim poremećajima, vrijednost cistationina može biti znatno povišena i u teškim slučajevima interferencija može iznositi i više od 20 %.^{24,25}
5. Karbamazepin, metotreksat, fenitoin, dušikov oksid ili 6-azauridin triacetat mogu utjecati na koncentraciju homocisteina.¹⁶
6. Napomena: uzorci pacijenta koji su na terapiji lijekovima koji uključuju S-adenozil metionin mogu pokazati netočno povišene razine homocisteina. Pacijenti koji uzimaju metotreksat, karbamazepin, fenitoin, dušikov oksid, antikolvuzive ili 6-azauridin triacetat mogu imati povišene razine homocisteina zbog djelovanja tih tvari na metaboličke putove.
7. Za ovaj test ne treba upotrebljavati uzorke koji sadrže partikulatne tvari (fibrin, crvene krvne stanice ili druge tvari) ili vidno lipemične uzorke. Rezultati dobiveni iz takvih uzoraka mogu biti netočni.
8. Ograničenja: hidroksilamin koji je prisutan u nekoliko reagenasa željeza može se prenijeti (putem uzorka reagensa/miksera ili reakcijske kuvete) i prouzrokovati netočno niske rezultate. Rutinski postupci ispiranja nisu prikladni za rješavanje ovog problema u većini slučajeva (uključujući Beckman Coulter UIBC reagens P/N OSR1205, koji sadrži hidroksilamin). Pogledajte pravilnik društva Axis Shield za izbjegavanje kontaminacije kako bi se spriječio prijenos na sustave AU. Molimo pobrinite se za primjenu odgovarajućih parametara za izbjegavanje kontaminacije. Parametri za izbjegavanje kontaminacije specifični za analizator dostupni su kod korisničke službe društva Axis-Shield.
9. Para etanola može se osloboditi iz reagensa za homocistein **REAG 1** kada se nalazi na karuselu reagensa analizatora serije AU društva BECKMAN COULTER. Izbjegavajte upotrebu reagensa za etanol zajedno s homocisteinom kako biste izbjegli potencijalnu kontaminaciju putem atmosfere.
10. Nije testirano za primjenu na pedijatrijskim pacijentima.

PODACI O UČINKOVITOSTI

NA TEMELJU MJERENJA GENERIRANIH NA PLATFORMAMA BECKMAN COULTER AU – AU400, AU480, AU680, AU5800, **DxC 500*** I DxC 700 AU

Točnost

Ispitivanje korelacije provedeno je na uzorcima plazme od očigledno zdravih odraslih osoba. Svi uzorci analizirani su pomoću reagensa Liquid Stable (LS) 2-Part Homocysteine Reagent prema dokumentu EP9-A2²⁷ instituta CLSI (službeno NCCLS) ili dokumentu EP9-A3³¹ instituta CLSI. Svi rezultati opisani su upotrebom 95 %-tnog intervala pouzdanosti. Rasponi uzorka i podaci dali su sljedeće rezultate:

Metoda usporedbe	Beckman Coulter AU400 u usporedbi s Catch Liquid Stable	Beckman Coulter AU480 u usporedbi s AU400	Beckman Coulter AU680 u usporedbi s AU400	Beckman Coulter AU5800 u usporedbi s AU400	Beckman Coulter DxC 500 u usporedbi s AU480	Beckman Coulter DxC 700 AU u usporedbi s AU400
Upotrijebljeni dokument instituta CLSI	EP9-A2	EP9-A2	EP9-A2	EP9-A2	EP9-A3	EP9-A2
Broj uzoraka	94	99	98	99	105	94
Nagib regresijske linije	0,99	0,97	0,97	0,98	0,98	0,99
Y-presjecanje	0,17	-0,68	-0,22	-0,75	0,40	0,67
Koeficijent korelacije	1,00	1,00	1,00	1,00	0,98	1,00
Raspon uzorka	6,5 – 49,0	8,5 – 45,1	8,5 – 45,1	8,5 – 45,1	3,1 – 41,3	5,8 – 45,9

*Učinak sustava Beckman Coulter DxC 500 (DxC 500 AU i DxC500i) utvrđen je na platformi DxC 500 AU, gdje je to naznačeno, u vidu reprezentativnih podataka.

Preciznost

Ispitivanja na platformama AU (AU400, AU480, AU680, AU5800, **DxC 500** i DxC 700 AU) provedena su uz smjernice iz dokumenta EP5-A2²⁸ instituta CLSI (službeno NCCLS) ili dokumenta instituta EP5-A3³² instituta CLSI. Za svaki instrument su po dva puta ispitane tri HCY kontrole i tri uzorka humane plazme, primjenom dvije serije reagenasa, u dva različita vremena tijekom dana i tijekom najmanje 5 dana. Dobiveni rezultati sumirani su na sljedeći način:

Beckman Coulter AU400

Uzorak	n	Serija reagensa	Srednja vrijednost	Unutar jedne obrade		Između različitih obrada		Ukupno	
				SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)
Niska kontrola	80	1	6,28	0,17	2,6	0,11	1,7	0,28	4,4
	80	2	6,29	0,13	2,1	0,11	1,7	0,26	4,1
Srednja kontrola	80	1	12,33	0,18	1,5	0,15	1,2	0,37	3,0
	80	2	12,24	0,16	1,3	0,16	1,3	0,39	3,2
Visoka kontrola	80	1	25,53	0,38	1,5	0,35	1,4	0,65	2,5
	80	2	25,26	0,41	1,6	0,00	0,0	0,73	2,9
Uzorak P1	80	1	6,97	0,13	1,9	0,00	0,0	0,23	3,3
	80	2	6,97	0,15	2,2	0,00	0,0	0,31	4,4
Uzorak P2	80	1	35,96	0,46	1,3	0,40	1,1	0,89	2,5
	80	2	35,53	0,40	1,1	0,23	0,7	0,82	2,3
Uzorak P3	80	1	48,31	0,53	1,1	0,42	0,9	0,97	2,0
	80	2	47,66	0,47	1,0	0,38	0,8	1,07	2,2

Beckman Coulter AU480

Uzorak	n	Serija reagensa	Srednja vrijednost	Unutar jedne obrade		Između različitih obrada		Ukupno	
				SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)
Niska kontrola	20	1	6,73	0,07	1,1	0,17	2,6	0,21	3,1
	20	2	6,51	0,17	2,5	0,11	1,7	0,22	3,4
Srednja kontrola	20	1	12,74	0,18	1,4	0,13	1,0	0,24	1,9
	20	2	12,43	0,22	1,8	0,17	1,3	0,30	2,4
Visoka kontrola	20	1	26,13	0,24	0,9	0,11	0,4	0,46	1,8
	20	2	25,66	0,17	0,7	0,12	0,5	0,47	1,8
Uzorak P1	20	1	10,54	0,33	3,1	0,00	0,0	0,37	3,5
	20	2	11,00	0,71	6,5	0,00	0,0	0,92	8,4
Uzorak P2	20	1	28,71	0,24	0,9	0,18	0,6	0,58	2,0
	20	2	28,20	0,18	0,6	0,12	0,4	0,60	2,1
Uzorak P3	20	1	37,63	0,32	0,9	0,18	0,5	0,97	2,6
	20	2	36,98	0,21	0,6	0,18	0,5	0,91	2,5

Beckman Coulter AU680

Uzorak	n	Serija reagensa	Srednja vrijednost	Unutar jedne obrade		Između različitih obrada		Ukupno	
				SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)
Niska kontrola	20	1	6,96	0,16	2,4	0,00	0,0	0,16	2,4
	20	2	6,79	0,16	2,3	0,02	0,3	0,21	3,1
Srednja kontrola	20	1	13,03	0,12	1,0	0,15	1,2	0,20	1,5
	20	2	12,76	0,20	1,6	0,05	0,4	0,22	1,7
Visoka kontrola	20	1	26,38	0,23	0,9	0,28	1,0	0,41	1,6
	20	2	26,19	0,31	1,2	0,24	0,9	0,40	1,5
Uzorak P1	20	1	10,76	0,30	2,8	0,00	0,0	0,32	3,0
	20	2	10,65	0,32	3,0	0,00	0,0	0,39	3,6
Uzorak P2	20	1	28,90	0,34	1,2	0,15	0,5	0,48	1,6
	20	2	28,67	0,42	1,5	0,06	0,2	0,73	2,5
Uzorak P3	20	1	37,78	0,28	0,7	0,16	0,4	0,51	1,4
	20	2	37,90	0,28	0,7	0,11	0,3	0,67	1,8

Beckman Coulter AU5800

Uzorak	n	Serija reagensa	Srednja vrijednost	Unutar jedne obrade		Između različitih obrada		Ukupno	
				SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)
Niska kontrola	20	1	6,49	0,24	3,6	0,00	0,0	0,30	4,7
	20	2	6,70	0,13	2,2	0,07	1,1	0,16	2,7
Srednja kontrola	20	1	12,52	0,23	1,8	0,00	0,0	0,23	1,8
	20	2	12,57	0,17	1,4	0,19	1,5	0,26	2,1
Visoka kontrola	20	1	25,87	0,26	1,0	0,32	1,2	0,41	1,6
	20	2	25,69	0,30	1,2	0,16	0,6	0,34	1,3
Uzorak P1	20	1	10,53	0,16	1,5	0,00	0,0	0,35	3,3
	20	2	10,53	0,27	2,6	0,00	0,0	0,34	3,2
Uzorak P2	20	1	28,58	0,22	0,8	0,24	0,8	0,52	1,8
	20	2	28,42	0,29	1,0	0,07	0,3	0,49	1,7
Uzorak P3	20	1	37,67	0,35	0,9	0,27	0,7	0,79	2,1
	20	2	37,55	0,29	0,8	0,26	0,7	0,55	1,5

Beckman Coulter DxC 500

Uzorak	n	Serija reagensa	Srednja vrijednost	Unutar jedne obrade		Između različitih obrada		Ukupno	
				SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)
Niska kontrola	80	1	5,83	0,14	2,3 %	0,29	5,0 %	0,29	4,9 %
	80	2	6,46	0,15	2,3 %	0,38	5,9 %	0,38	5,8 %
Srednja kontrola	80	1	11,60	0,14	1,2 %	0,54	4,7 %	0,53	4,6 %
	80	2	11,92	0,21	1,7 %	0,51	4,2 %	0,48	4,1 %
Visoka kontrola	80	1	23,59	0,24	1,0 %	0,63	2,7 %	0,62	2,6 %
	80	2	24,24	0,24	1,0 %	0,75	3,1 %	0,74	3,0 %
Uzorak P1	80	1	9,63	0,36	3,7 %	0,49	5,1 %	0,44	4,5 %
	80	2	9,39	0,18	2,0 %	0,46	4,9 %	0,45	4,8 %
Uzorak P2	80	1	30,01	0,63	2,1 %	1,01	3,3 %	0,94	3,1 %
	80	2	28,09	0,28	1,0 %	0,87	3,1 %	0,86	3,1 %
Uzorak P3	80	1	40,53	1,14	2,8 %	1,61	4,0 %	1,44	3,6 %
	80	2	37,18	0,33	0,9 %	1,13	3,0 %	1,11	3,0 %

Beckman Coulter DxC 700 AU

Uzorak	n	Serija reagensa	Srednja vrijednost	Unutar jedne obrade		Između različitih obrada		Ukupno	
				SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)
Niska kontrola	80	1	5,77	0,1	1,7	0,0	0,0	0,3	5,1
	80	2	5,83	0,1	2,1	0,1	1,6	0,3	4,8
Srednja kontrola	80	1	11,72	0,1	1,1	0,0	0,0	0,4	3,0
	80	2	11,72	0,2	1,4	0,0	0,0	0,4	3,6
Visoka kontrola	80	1	23,34	0,2	0,9	0,0	0,0	0,6	2,4
	80	2	23,45	0,2	0,8	0,1	0,5	0,6	2,7
Uzorak P1	80	1	10,54	0,2	2,2	0,2	1,7	0,4	3,9
	80	2	10,63	0,2	2,2	0,2	2,2	0,4	4,1
Uzorak P2	80	1	29,16	0,5	1,5	0,2	0,6	0,7	2,5
	80	2	29,12	0,5	1,6	0,3	1,1	0,8	2,8
Uzorak P3	80	1	38,20	0,5	1,2	0,2	0,6	0,9	2,2
	80	2	38,16	0,6	1,5	0,0	0,0	1,0	2,6

Linearnost razrjeđenja

Linearnost razrjeđenja za test Liquid Stable (LS) 2-Part Homocysteine Reagent Assay na AU platformama društva Beckman daje analitički prinos u postotcima od $100 \pm 10 \%$ za sve uzorke u referentnom rasponu testa. Uzorci $>44 \mu\text{mol/l}$, kada su razrijeđeni, pokazuju srednji analitički prinos od $100 \% \pm 11 \%$ svih očekivanih rezultata u referentnom rasponu testa.

Granica otkrivanja

Granica otkrivanja (LOD) svakog sustava određena je prema dokumentu EP17-A²⁹ ili EP17-A2³³ instituta CLSI (službeno NCCLS). Vrijednosti LOD-a ($\mu\text{mol/l}$) navedene su sljedećoj tablici:

Beckman Coulter AU400	Beckman Coulter AU480	Beckman Coulter AU680	Beckman Coulter AU5800	Beckman Coulter DxC 500 ^a	Beckman Coulter DxC 700 AU
0,33	0,39	0,54	0,59	0,89	1,04

^aDokument EP17-A2 instituta CLSI

Analitička specifičnost

Analitička specifičnost procijenjena je samo na platformi AU400 društva Beckman Coulter prema smjernicama iz dokumenta EP7-A2³⁰ instituta CLSI i to za ometajuće tvari navedene u sljedećoj tablici:

Ometajuća tvar	Ometajuća tvar Koncentracija	% interferencije
Bilirubin	20 mg/dl	$\leq +10$
Hemoglobin	500 mg/dl	$\leq +10$
Crvene krvne stanice	0,4 %	$\leq +10$
Trigliceridi	500 mg/dl	$\leq +10$
Glutation	1000 $\mu\text{mol/l}$	$\leq +10$
Metionin	800 $\mu\text{mol/l}$	$\leq +10$
L-cistein	200 $\mu\text{mol/l}$	$\leq +10$
Piruvat	1250 $\mu\text{mol/l}$	$\leq +10$

Nijedna od tih tvari nije pokazala značajnu interferenciju u testu.

Uzorci s povišenom razinom proteina pokazuju $>10 \%$ razlike kada se usporede s rezultatima dobivenim iz normalnih uzoraka te ih treba izbjegavati. U referenci 16 iz odjeljka s referencama ove upute mogu se naći moguće interferencije izazvane lijekovima, bolestima ili preanalitičkim varijablama.

Prijenos uzorka

Ispitivanja prijenosa uzorka provedena na svim AU platformama pokazala su prijenos uzorka manji od granice dokazivanja za test.

Stabilnost reagensa u instrumentu

Reagensi su stabilni do 30 dana na svim platformama AU.

Stabilnost kalibracije

Krivulja kalibracije stabilna je do 30 dana, što je potvrđeno na platformi AU400 društva Beckman Coulter te do 14 dana, što je potvrđeno na platformama AU5800, **DxC 500** & DxC 700 AU društva Beckman Coulter.

Vrste uzoraka

Za ovu vrstu testa odobrene su sljedeće epruvete za prikupljanje uzoraka: EDTA epruvete za plazmu i epruvete za plazmu s litij heparinom te epruvete za serum i razdvajanje seruma. Nisu ispitivane druge vrste epruveta za uzimanje uzoraka.

Za mjerenje razine homocisteina može se uzeti serum (prikupljen u epruvete za serum ili epruvete za razdvajanje seruma) i plazma (prikupljena u epruvete kalij-EDTA ili litij-heparin). Rukovatelj je odgovoran za potvrdu odabira odgovarajuće vrste epruvete. Imajte na umu da se ne preporučuje utvrđivanje rezultata za istog pacijenta naizmjenično iz seruma, heparinizirane plazme i EDTA plazme.²⁶ Osim toga, zabilježene su matrične razlike između epruvete za serum i epruvete za razdvajanje seruma i epruvete za plazmu.¹⁸

PROTOKOLI ISPITIVANJA PLATFORME AU – AU400, AU480, AU680, AU5800, **DxC 500** i DxC 700 AU

Parametri testa moraju biti istovjetni parametrima navedenima u priloženim tablicama.

AU400 – PARAMETRI POSTUPKA

Br. testa [*]	Naziv [HCY]	Vrsta [Ser.]	
Volumen uzorka:	[16,5] µl	Volumen razrjeđivača:	[0,0] µl
Faktor pred-razrjeđenja:	[1]		
Volumen reagensa 1:	[250] µl	Volumen razrjeđivača:	[0,0] µl
Volumen reagensa 2:	[25] µl	Volumen razrjeđivača:	[0,0] µl
Primarna valna duljina:	[340] nm		
Sekundarna valna duljina:	[380] nm		
Metoda reakcije:	RATE1		
Nagib reakcije	[-]		
Točka 1	Prv. [15]		
	Poslj. [27]		
Točka 2	Prv. []		
	Poslj. []		
Linearnost	[100] %		
Bez vremena odlaganja	[Ne]		
Min. Optička gustoća		Maks. Optička gustoća	
L [-2,0]		H [2,5]	
Granica optičke gustoće reagensa	Prv. L []	Prv. H []	
	Poslj. L []	Poslj. H []	
Dinamički raspon:	L [2,0]	H [44,0]	
Faktor korelacije:	A [1,0]	B [0,0]	
Interval stabilnosti u uređaju:		[30]	
Specifično za kalibraciju:			
	Točka	Optička gustoća	Konc.
	1 [*]	[]	[0,0]
	2 [*]	[]	[**]
	Vrsta kalibracije:		[AA]
	Formula:	[Y=AX+B]	

*Određuje korisnik

**Unijeti vrijednosti s bočica kalibratora

AU480 / AU680 – PARAMETRI POSTUPKA

Br. testa [*]	Naziv [HCY]	Vrsta [Ser.]	
Volumen uzorka:	[10] µl	Volumen razrjeđivača:	[0,0] µl
Faktor pred-razrjeđenja:	[1]		
Volumen reagensa 1:	[155] µl	Volumen razrjeđivača:	[0,0] µl
Volumen reagensa 2:	[16] µl	Volumen razrjeđivača:	[0,0] µl
Primarna valna duljina:	[340] nm		
Sekundarna valna duljina:	[380] nm		
Metoda reakcije:	RATE1		
Nagib reakcije	[-]		
Točka 1	Prv. [15]		
	Poslj. [27]		
Točka 2	Prv. []		
	Poslj. []		
Linearnost	[25] %		
Bez vremena odlaganja	[Da]		
Min. Optička gustoća		Maks. Optička gustoća	
L [...]		H [...]	
Granica optičke gustoće reagensa	Prv. L [-2,0]	Prv. H [2,5]	
	Poslj. L [-2,0]	Poslj. H [2,5]	
Dinamički raspon:	L [2,0]	H [44,0]	
Faktor korelacije:	A [1,0]	B [0,0]	
Interval stabilnosti u uređaju:		[30]	
Provjera utjecaja LIH		[Ne]	
Specifično za kalibraciju:			
	Točka	Optička gustoća	Konc.
	1 [*]	[]	[0,0]
	2 [*]	[]	[**]
	Vrsta kalibracije:		[AA]
	Formula:	[Y=AX+B]	
Stabilnost	Slijepa proba s reagensom [30] dan	Kalibracija [14] dan	

*Određuje korisnik

**Unijeti vrijednosti s bočica kalibratora

AU5800 – PARAMETRI POSTUPKA

Br. testa [*]	Naziv [HCY]	Vrsta [Ser.]	
Volumen uzorka:	[7,5] µl	Volumen razrjeđivača:	[0,0] µl
Faktor pred-razrjeđenja:	[1]		
Volumen reagensa 1:	[115] µl	Volumen razrjeđivača:	[0,0] µl
Volumen reagensa 2:	[12] µl	Volumen razrjeđivača:	[0,0] µl
Primarna valna duljina:	[340] nm		
Sekundarna valna duljina:	[380] nm		
Metoda reakcije:	RATE1		
Nagib reakcije	[-]		
Točka 1	Prv. [15]		
	Poslj. [27]		
Točka 2	Prv. []		
	Poslj. []		
Linearnost	[25] %		
Bez vremena odlaganja	[Da]		
Min. Optička gustoća		Maks. Optička gustoća	
L []		H []	
Granica optičke gustoće reagensa	Prv. L [-2,0]	Prv. H [2,5]	
	Poslj. L [-2,0]	Poslj. H [2,5]	
Dinamički raspon:	L [2,0]	H [44,0]	
Faktor korelacije:	A [1,0]	B [0,0]	
Interval stabilnosti u uređaju:		[30]	
Provjera utjecaja LIH		[Ne]	
Specifično za kalibraciju:			
	Točka	Optička gustoća	Konc.
	1 [*]	[]	[0,0]
	2 [*]	[]	[**]
	Vrsta kalibracije:		[AA]
	Formula:	[Y=AX+B]	
Stabilnost	Slijepa proba s reagensom [30] dan	Kalibracija [14] dan	

*Određuje korisnik

**Unijeti vrijednosti s bočica kalibratora

DxC 500 – PARAMETRI POSTUPKA

Br. testa [*]	Naziv [HCY]	Vrsta [Ser.]	
Volumen uzorka:	[10] µl	Volumen razrjeđivača:	[0,0] µl
Faktor pred-razrjeđenja:	[1]		
Volumen reagensa 1:	[155] µl	Volumen razrjeđivača:	[0,0] µl
Volumen reagensa 2:	[16] µl	Volumen razrjeđivača:	[0,0] µl
Primarna valna duljina:	[340] nm		
Sekundarna valna duljina:	[380] nm		
Metoda reakcije:	RATE1		
Nagib reakcije	[-]		
Točka 1	Prv. [15]		
	Poslj. [27]		
Točka 2	Prv. []		
	Poslj. []		
Linearnost	[25] %		
Bez vremena odlaganja	[Da]		
Min. Optička gustoća		Maks. Optička gustoća	
L [-2,0]		H [2,5]	
Granica optičke gustoće reagensa	Prv. L [-2,0]	Prv. H [2,5]	
	Poslj. L [-2,0]	Poslj. H [2,5]	
Dinamički raspon:	L [2,0]	H [44,0]	
Faktor korelacije:	A [1,0]	B [0,0]	
Interval stabilnosti u uređaju:		[30]	
Provjera utjecaja LIH		[Ne]	
Specifično za kalibraciju:			
	Točka	Optička gustoća	Konc.
	1 [*]	[]	[0,0]
	2 [*]	[]	[28]
	Vrsta kalibracije:		[AA]
	Formula:	[Y=AX+B]	
Stabilnost	Slijepa proba s reagensom [30] dan	Kalibracija [14] dan	

Vrijednosti postavljene za rad u µmol *Korisnički definirano

DxC 700 AU – PARAMETRI TESTNOG POSTUPKA

Naziv testa.	Naziv [HCY1G]	Oznaka reagensa [225]	
Volumen uzorka:	[10] µl	Razrjeđivač	[0,0] µl
Faktor pred-razrjeđenja:	[1]		
Volumen reagensa 1 (R1):	[155] µl	Razrjeđivač	[0,0] µl
Volumen reagensa 2 (R2):	[16] µl	Razrjeđivač	[0,0] µl
Primarna valna duljina:	[340] nm		
Sekundarna valna duljina:	[380] nm		
Metoda reakcije:	RATE1		
Nagib reakcije	[-]		
Mjerna točka -1	Prva [15]	Posljednja [27]	
Mjerna točka -2	Prva []	Posljednja []	
Linearnost	[25] %		
Provjera vremena odgode	[Da]		
Min. Optička gustoća	[-2,0]	Maks. Optička gustoća	[3,0]
Granica optičke gustoće reagensa	Prvi C [-2,0]	C [2,5]	
	Posljednji L [-2,0]	C [2,5]	
Raspon analitičkog mjerenja	C* [2,0]	C* [44,0]	
Faktor korelacije:	A [1]	B [0]	
Interval stabilnosti u uređaju:		[30]	
Provjera utjecaja LIH:		[Ne]	
Vrijednost/oznaka	[Vrijednost]		
Nisko	[-9999999]	Visoko	[9999999]
Kritična ograničenja	Nisko [-9999999]	Visoko [9999999]	Jedinica [µmol/l]
Decimalna mjesta	[1]		
Naziv testa:	[HCY1G]	[HCY1G]	[Serum]
Vrsta kalibracije	[AA]	Formula	[Y=AX+B]
Brojevi	[2]		
Točka -1	[Cal0]	Konc. [0]	Nisko [9999999] Visoko [9999999]
Točka -1	[Cal28]	Konc. [28]	Nisko [9999999] Visoko [9999999]
Provjera nagiba	[Nema]	Postupak napredne kalibracije	[Ne]
Stabilnost slijepe probe s reagensom	[30] dan	[0] sat	

* Vrijednosti podešene za rad u µmol

REFERENCIJE

1. McCully KS. Vascular Pathology of Homocysteinemia: Implications for the Pathogenesis of Arteriosclerosis. *Am J Pathol* 1969;56:111-122
2. Malinow MR. Plasma Homocyst(e)ine and Arterial Occlusive Diseases: A Mini-Review. *Clin Chem* 1995;41:173-176
3. Ueland PM. Homocysteine Species as Components of Plasma Redox Thiol Status. *Clin Chem* 1995;41:340-342
4. Perry IJ, Refsum H, Morris RW, et al. Prospective Study of Serum Total Homocysteine Concentration and Risk of Stroke in Middle-aged British Men. *The Lancet* 1995;346:1395-1398
5. Finkelstein JD. Methionine Metabolism in Mammals. *J Nutr Biochem* 1990;1:228-237
6. Mudd SH, Levy HL, Skovby F. Disorders of Transsulfuration. U: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, et al., eds *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease*. New York: McGraw-Hill, 1995;1279-1327
7. Clarke R, Daly L, Robinson K, et al. Hyperhomocysteinemia: An Independent Risk Factor for Vascular Disease. *N Engl J Med* 1991;324:1149-1155
8. Deloughery TG, Evans A, Sadeghi A, et al. Common Mutation in Methylenetetrahydrofolate Reductase. *Circulation* 1996;94:3074-3078
9. Schmitz C, Lindpaintner K, Verhoef P, et al. Genetic Polymorphism of Methylenetetrahydrofolate Reductase and Myocardial Infarction. *Circulation* 1996;94:1812-1814
10. Boushey CJ, Beresford SAA, Omenn GS, et al. A Quantitative Assessment of Plasma Homocysteine as a Risk Factor for Vascular Disease. *JAMA* 1995;274:1049-1057
11. Cattaneo M. Hyperhomocysteinemia, Artherosclerosis and Thrombosis. *Thromb Haemost* 1999;81:165-176
12. Ridker PM, Manson JE, Buring JE, et al. Homocysteine and Risk of Cardiovascular Disease Among Postmenopausal Women. *JAMA* 1999;281:1817-1821
13. Bostom AG, Silbershatz H, Rosenberg IH, et al. Nonfasting Plasma Total Homocysteine Levels and All-Cause and Cardiovascular Disease Mortality in Elderly Framingham Men and Women. *Arch Intern Med* 1999;159:1077-1080
14. Guttormsen AB, Svarstad E, Ueland PM, et al. Elimination of Homocysteine from Plasma in Subjects with Endstage Renal Failure. *Irish J Med Sci* 1995;164 (Suppl. 15):8-9
15. Bostom AG, Lathrop L. Hyperhomocysteinemia in End-stage Renal Disease: Prevalence, Etiology, and Potential Relationship to Arteriosclerotic Outcomes. *Kidney Int* 1997;52:10-20
16. Ueland PM, Refsum H, Stabler SP, et al. Total Homocysteine in Plasma or Serum: Methods and Clinical Applications. *Clin Chem* 1993;39:1764-1779
17. Ueland PM, Refsum H. Plasma Homocysteine, A Risk Factor for Vascular Disease: Plasma Levels in Health, Disease, and Drug Therapy. *J Lab Clin Med* 1989;114:473-501
18. Fiskerstrand T, Refsum H, Kvalheim G, et al. Homocysteine and Other Thiols in Plasma and Urine: Automated Determination and Sample Stability. *Clin Chem* 1993;39:263-271
19. Nehler MR, Taylor LM Jr, Porter JM. Homocysteinemia as a Risk Factor for Atherosclerosis: A Review. *Cardiovascular Pathol* 1997;6:1-9
20. Lussier-Cacan S, Xhignesse M, Piolot A, et al. Plasma Total Homocysteine in Healthy Subjects: Sex-Specific Relation with Biological Traits. *Am J Clin Nutr* 1996;64:587-593
21. Clarke R, Woodhouse P, Ulvik A, et al. Variability and Determinants of Total Homocysteine Concentrations in Plasma in an Elderly Population. *Clin Chem* 1998;44:102-107
22. Jacques PF, Selhub J, Bostom AG, et al. The Effect of Folic Acid Fortification on Plasma Folate and Total Homocysteine Concentrations. *N Engl J Med* 1999;340:1449-1454
23. Lawrence JM, Pettiti DB, Watkins M and Umekubo MA. Trends in Serum Folate after Food Fortification. *The Lancet* 1999;354:915-916
24. Herrmann W, Schorr H, Obeid R, et al. Disturbed Homocysteine and Methionine Cycle Intermediates S-adenosylhomocysteine and S-adenosylmethionine are Related to Degree of Renal Insufficiency in Type 2 Diabetes. *Clin Chem* 2005;51:1-7
25. Obeid R, Kuhlmann MK, Kohler H, et al. Response of Homocysteine, Cystathionine, and Methylmalonic Acid to Vitamin Treatment in Dialysis Patients. *Clin Chem* 2005;51:196-201
26. Refsum H, Smith AD, Ueland PM, et al. Facts and recommendations about total homocysteine determinations: an expert opinion. *Clin Chem* 2004;50(1):3-32
27. National Committee for Clinical Laboratory Standards. *Method Comparison and Bias Estimation using Patient Samples; Approved Guideline-Second Edition*. NCCLS document EP9-A2. Wayne, PA: NCCLS, 2002
28. National Committee for Clinical Laboratory Standards. *Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods; Approved Guideline—Second Edition*. NCCLS Document EP5-A2, Wayne, PA: NCCLS, 2004
29. National Committee for Clinical Laboratory Standards. *Protocols for the Determination of Limits of Detection and Limits of Quantitation; Approved Guideline*. NCCLS Document EP17-A. Wayne, PA: NCCLS, 2004.
30. Clinical Laboratory Standards Institute. *Interference Testing in Clinical Chemistry; Approved Guideline—Second Edition*. CLSI Document EP7-A2. Wayne, PA: CLSI, 2005.
31. Clinical Laboratory Standards Institute. *Measurement Procedure Comparison And Bias Estimation Using Patient Samples; Approved Guideline—Third Edition*. CLSI Document EP9-A3. Wayne, PA: CLSI, 2013.
32. Clinical Laboratory Standards Institute. *Evaluation of Precision of Quantitative Measurement Methods; Approved Guideline—Third Edition*. CLSI Document EP5- A3, Wayne, PA: CLSI, 2014
33. Clinical Laboratory Standards Institute. *Evaluation of Detection Capability for Clinical Laboratory Measurement Procedures; Approved Guideline - 2nd Edition*. CLSI Document EP17-A2, Wayne, PA: CLSI, 2012

OBAVIJEST O OZBILJNOM INCIDENTU / ŠTETNOM DOGAĐAJU

Obratite se društvu Axis-Shield Diagnostics Ltd, ovlaštenom predstavniku za EZ i nadležnom tijelu države članice u kojoj se incident dogodio.

IVD	In vitro dijagnostički medicinski proizvod		Čuvati na temperaturi od 2 do 8 °C
REF	Kataloški broj		Proizvođač
LOT	Šifra serije/lota		Zaštititi od svjetla
	Sadrži dovoljno za 100 testova	REAG 1	Reagens 1, 2
	Pročitajte upute za uporabu (www.homocysteine.org.uk/BCI)	CAL	Kalibrator 0 µmol/l, kalibrator 28 µmol/l
	Upotrijebiti do		Proizvođač
Rx Only	Izdaje se samo na recept	UDI	Jedinstveni identifikator proizvoda
CONTAINS: AZIDE	Sadržava natrijev azid		Sadržava biološki materijal životinjskog podrijetla
	Uvoznik	EC REP	Ovlašteni predstavnik u Europskoj zajednici

Beckman Coulter i AU zaštitni su znakovi društva Beckman Coulter, Inc. i registrirani su u Uredu za patente i žigove SAD-a (USPTO). Ostali su zaštitni znakovi vlasništvo pripadajućih vlasnika.



Axis-Shield Diagnostics Ltd.
The Technology Park
Dundee DD2 1XA
Ujedinjena Kraljevina
Tel: +44 (0) 1382 422000
Faks: +44 (0) 1382 422088



Uvoznik u EZ za Beckman Coulter:
BC Distribution B.V.
Pelmolenlaan 15
3447 GW Woerden
Nizozemska



Ovlašteni predstavnik za EZ
Abbott Rapid Dx International Limited
Parkmore East Business Park,
Ballybrit,
Co. Galway, H91 VK7E,
Irska
Tel.: +(353) 91 429 900

Ver.: 04/2025.
RPBL1068/R9